



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Colangites de repetição associadas a adenocarcinoma da ampola de Vater e infeção

por *Clonorchis sinensis*

Case Report

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Faculdade de Medicina de Lisboa

Autor: Rui Miguel Gomes Mendo, nº 14541

Orientadora: Professora Doutora Marília Cravo

Ano letivo: 2015/16

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Abreviaturas	5
Introdução	6
Caso Clínico	7
Discussão	15
Conclusões	22
Limitações	22
Agradecimentos	22
Referências Bibliográficas	23

Resumo

Apresento e discuto um caso complexo em que surgem várias patologias possivelmente interligadas (Colangites de repetição associadas a adenocarcinoma da ampola de Vater e infecção por *Clonorchis sinensis*).

Uma mulher de 77 anos é admitida no Serviço de Urgência do Hospital Beatriz Ângelo por quadro de dor abdominal no hipocôndrio direito, vômitos aquosos, apresentando analiticamente um padrão cito-colestático. Os exames complementares de diagnóstico revelaram uma dilatação das vias biliares intra e extra hepáticas, uma adenopatia do hilo hepático e uma papila de aspeto infiltrativo. Realizaram-se biópsias ao nível da papila e a citologia esfoliativa demonstrou histologicamente uma displasia de alto grau da papila e displasia do epitélio biliar. Foi colocada uma prótese plástica biliar e a doente teve alta com o diagnóstico clínico de colangite e adenocarcinoma da ampola de Vater, tendo sido agendada cirurgia. Três semanas depois a doente voltou ao Serviço de Urgência com um quadro de febre de 39.9°C e dor epigástrica súbita intensa. Por suspeita de novo episódio de colangite, foi internada novamente, tendo sido feita a substituição da prótese biliar e instituída antibiótoterapia. Seis dias depois voltou ao Serviço de Urgência com um quadro de dor abdominal intensa no hipocôndrio direito. Optou-se por medicar com meropenem e realizar uma duodenopancreatectomia cefálica no mesmo internamento tendo sido documentado a presença do parasita *Clonorchis sinensis* na peça operatória.

Segue-se uma discussão da associação encontrada entre as colangites de repetição, o adenocarcinoma da ampola de Vater, a infecção por *Clonorchis sinensis* e o possível papel desta infecção no desenvolvimento desta neoplasia.

Palavras-chave: Colangite; *Clonorchis sinensis*; Adenocarcinoma da ampola de Vater;

Abstract

Here I present and discuss a complex case in which several and different etiologies are associated (recurrent cholangitis associated with adenocarcinoma of the ampulla of Vater and infection by *Clonorchis sinensis*).

A 77 year old woman was admitted to the Emergency Department with abdominal pain in the right upper quadrant and vomiting. Laboratorial tests showed a cyto-cholestatic pattern. Additional diagnostic tests showed dilatation of the intra and extra hepatic bile ducts, a lymph node of the hepatic hilum and an infiltrative aspect of the papilla. Biopsies performed at the level of the papilla and exfoliative cytology histologically demonstrated a high grade dysplasia in the papilla and dysplasia of the biliary epithelium. A biliary plastic stent was placed and the patient was discharged with a clinical diagnosis of cholangitis and adenocarcinoma of the ampulla of Vater and surgery was scheduled. Three weeks later, the patient returned to the emergency department with fever of 39.9°C and severe sudden epigastric pain. There was a suspicion of cholangitis and she was admitted for nine days, having been made a replacement of the biliary stent and antibiotic therapy. Six days later she returned to the emergency department with severe abdominal pain in the right upper quadrant. Meropenem was prescribed and a cephalic pancreaticoduodenectomy was performed. An adenocarcinoma of the ampulla of Vater was confirmed as well as the presence of the parasite *Clonorchis sinensis* in the surgical specimen.

Here I present and discuss a clinical case about the association found between recurrent cholangitis and the infection by *Clonorchis sinensis* as well as the possible role of this infection in the development of adenocarcinoma of the ampulla of Vater.

Key-words: Cholangitis; *Clonorchis sinensis*; Adenocarcinoma of the ampulla of Vater;

Abreviaturas

VBIH – vias biliares intra-hepáticas

VBP – via biliar principal

ETE - esfincterectomia trans-endoscópica

CPRE - colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

CPRM – colangiopancreatografia por ressonância magnética

PA – pressão arterial

TT – temperatura timpânica

AST – aspartato aminotransferase

ALT – alanina aminotransferase

FA – fosfatase alcalina

GGT – gamaglutamiltransferase

LDH – desidrogenase láctica

VIH – vírus da imunodeficiência humana

VHB – vírus da hepatite B

VHC – vírus da hepatite C

Introdução

A colangite é uma patologia caracterizada pela inflamação e infecção das vias biliares, surgindo geralmente na presença de uma obstrução parcial ou total das vias biliares¹. A coledocolitíase é a causa obstrutiva mais comum no mundo ocidental¹. No entanto existem várias outras causas obstrutivas que predisõem ao desenvolvimento de colangite como uma obstrução maligna ou benigna das vias biliares, uma infecção parasitária ou apenas a instrumentação das vias biliares regra geral associada a uma obstrução total ou parcial que motivou esta mesma intervenção e que interfere com a drenagem da via biliar¹.

Os sinais e sintomas clínicos mais frequentes da colangite incluem dor no hipocôndrio direito, febre e icterícia. Quando presentes simultaneamente estas manifestações dão origem à denominada tríade de Charcot². Numa fase mais adiantada poderão aparecer sinais mais graves como a hipotensão e a alteração do estado de consciência que juntamente com a tríade de Charcot originam a denominada Pêntade de Reynolds^{1,2}. Os parâmetros laboratoriais na colangite aguda geralmente refletem colestase e inflamação¹. Os critérios de diagnóstico apresentados nas Guidelines de Tóquio foram recentemente atualizados e são utilizados para o diagnóstico, avaliação da gravidade e tratamento da colangite^{3,4}. A descompressão biliar precoce é o principal objetivo da terapêutica.

A infecção pelo parasita *Clonorchis sinensis* é um fator predisponente para o desenvolvimento de colangite^{1,5}. Este parasita é endêmico no sudeste asiático⁶⁻⁸. A infecção é causada principalmente pela ingestão de peixe cru contaminado com quistos infecciosos^{9,10}. A doença é caracterizada histopatologicamente por hiperplasia e metaplasia do epitélio das vias biliares intra-hepáticas associada a fibrose periductal nos casos de infecção crónica¹¹. As manifestações clínicas dependem essencialmente do número de parasitas, da susceptibilidade do hospedeiro, da duração da infecção e das complicações derivadas da infecção, como a colelitíase, a colangite e o colangiocarcinoma^{5,11,12}. O diagnóstico microscópico é considerado o gold standard¹. O parasita foi reclassificado como um carcinogénio biológico definitivo (grupo 1) pela Agência Internacional de Investigação para o Cancro em 2009¹³.

Outro fator predisponente ao desenvolvimento de colangite aguda é a neoplasia da ampola de Vater, por causar obstrução parcial ou total da via biliar na

sua porção terminal. Trata-se de um tumor pouco comum, correspondendo a cerca de 0,5% das neoplasias do sistema gastro-intestinal¹⁴. Tal como as outras causas de obstrução malina, a neoplasia da ampola de Vater por ser uma obstrução mais intermitente não está, regra geral, associada a colangite antes da manipulação das vias biliares.

Caso Clínico

Uma mulher de 77 anos, caucasiana, natural e residente em Camarate, Portugal, reformada (antiga funcionária pública), autónoma e sem antecedentes pessoais relevantes é admitida no Serviço de Urgência por quadro de dor abdominal no hipocôndrio direito, náuseas e vômitos aquosos com 3 horas de evolução. Negava febre, cefaleias ou hematemeses. Referia anorexia marcada nos últimos meses e perda ponderal que não sabia quantificar. À observação encontrava-se consciente e colaborante, orientada no espaço e no tempo, nauseada, hemodinamicamente estável, anictérica, apirética (TT 37,2°C), e eupneica em ar ambiente. Apresentava um abdómen depressível, com dor à palpação do hipocôndrio direito e da região peri-umbilical com aparente empastamento mas sem dor à descompressão. Não apresentava alterações de outros órgãos ou sistemas. Analiticamente apresentava um aumento das transaminases (AST 609 U/L; ALT 502 U/L), da fosfatase alcalina (FA 586 U/L) e da gamaglutamiltransferase (GGT 904 U/L), sem hiperbilirrubinémia. Negava a ingestão de fármacos como o paracetamol, e outros tóxicos incluindo produtos de ervanária e cogumelos. Negava ainda viagens recentes. Ficou internada para esclarecimento do caso.

Foram pedidas serologias do vírus da hepatite B (VHB) e do vírus da hepatite C (VHC) que se revelaram negativas. A doente apresentava imunidade para o vírus da hepatite A (IgG – anti-VHA).

Foi realizada uma ecografia abdominal que revelou uma vesícula muito distendida com parede fina, sem litíase vesicular e dilatação das vias biliares intra-hepáticas, uma dilatação de 12 mm da via biliar principal até à sua porção intra-pancreática e uma ectasia do ducto de Wirsung. Não apresentava lesões nodulares sólidas identificáveis.

Foi realizada uma TC abdominal para esclarecimento diagnóstico que evidenciou uma ectasia das vias biliares extra-hepáticas com afilamento justa-papilar e com evidência de conteúdo hiperdenso endoluminal (Imagens 1 e 2). Demonstrou também uma adenopatia do hilo hepático (13 x 9 mm). Perante suspeita de neoplasia da Ampola de Vater, foi realizado um TC tórax para completar estadiamento que demonstrou ausência de lesões pulmonares.

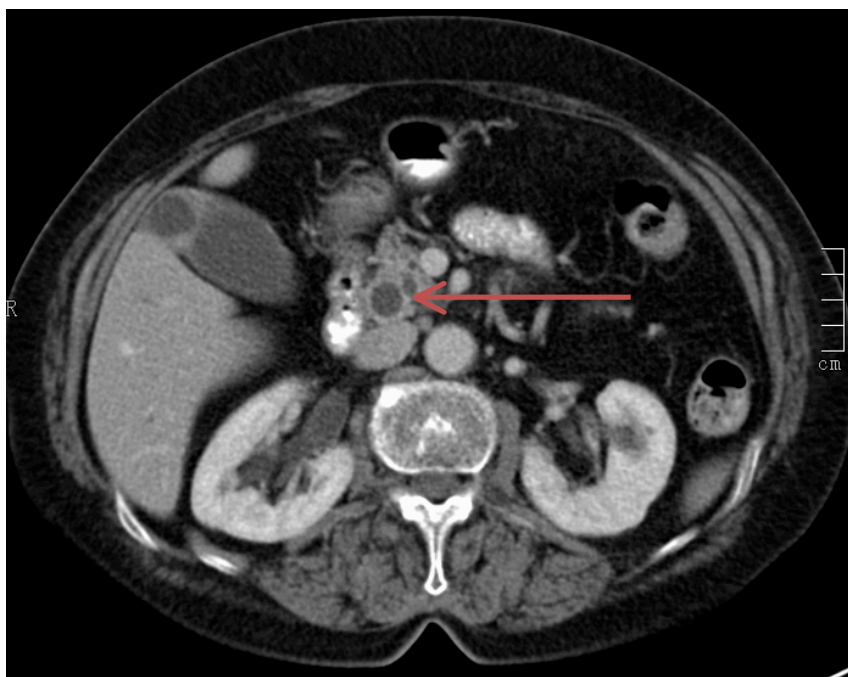


Imagem 1 – TC abdominal evidenciando ectasia da via biliar principal

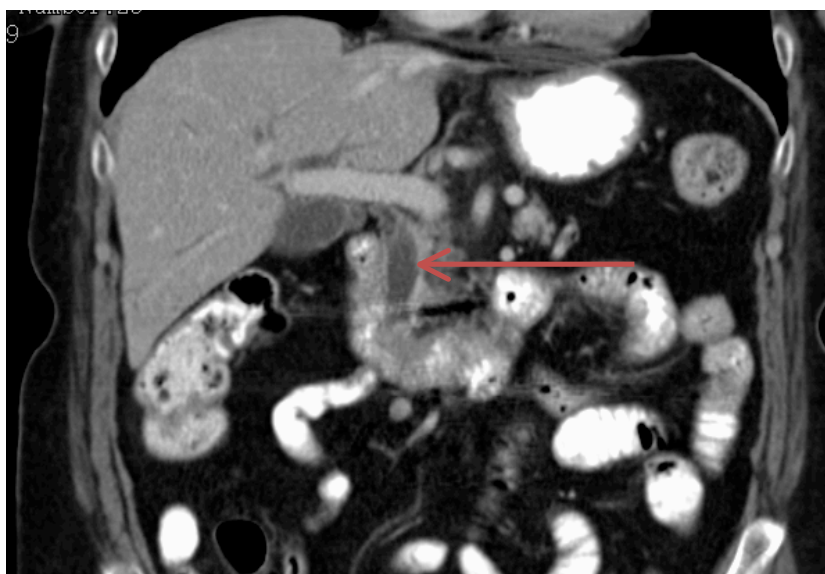


Imagem 2 – TC abdominal evidenciando ectasia da via biliar principal

Deste modo optou-se por realizar uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) que demonstrou a existência de uma papila de aspecto infiltrativo, friável ao toque, com aparente esfincterectomia trans-endoscópica (ETE) prévia, que foi biopsada devido a suspeita de neoplasia da ampola de vater (Imagem 3). A colangiografia demonstrou ectasia da via biliar principal assim como das vias biliares intra-hepáticas (Imagem 4). Procedeu-se à colocação de uma prótese plástica reta. Durante o internamento a doente manteve-se clinicamente estável, sem novos

episódios de vômitos, sem dor abdominal e com trânsito intestinal mantido. Laboratorialmente apresentou uma descida progressiva dos parâmetros de citocolestase (ver Tabela 1).

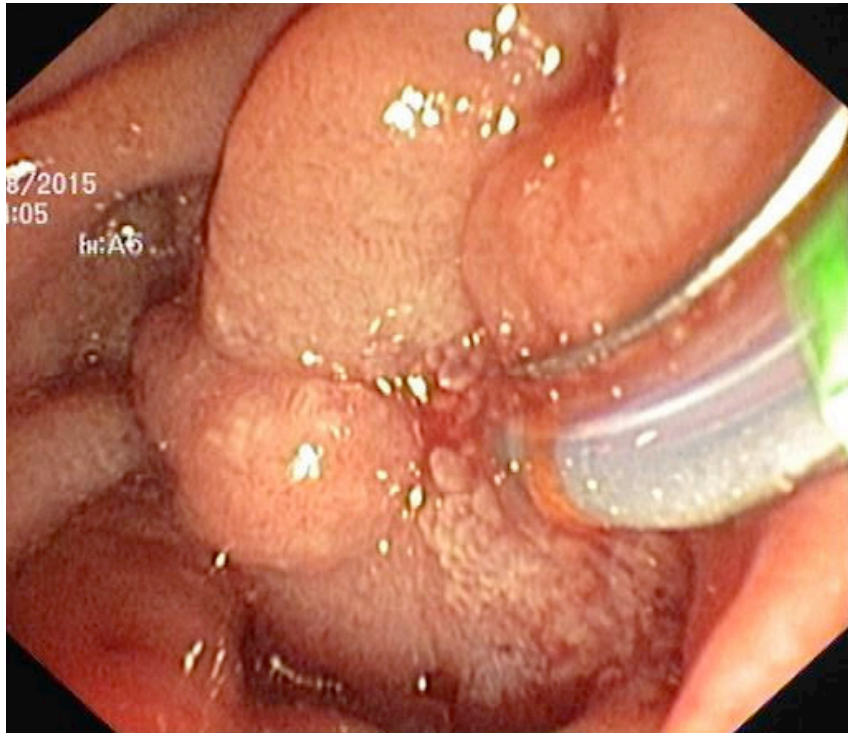


Imagem 3 - Papila de aspecto infiltrativo



Imagem 4 - Evidência de ectasia das vias biliares intra-hepáticas e da via biliar principal na Colangiografia

A doente teve alta após oito dias de internamento com suspeita de neoplasia da ampola de vater. Após a alta confirmou-se histologicamente uma displasia de alto grau da papila e displasia do epitélio biliar, pelo que numa consulta multidisciplinar de patologia oncológica do tubo digestivo se optou por agendar cirurgia, dado que a doente não apresentava evidência de metástases à distância (M0).

	D1 Internamento	D8 Internamento
AST	609 U/L	121 U/L
ALT	502 U/L	339 U/L
FA	586 U/L	549 U/L
GGT	904 U/L	801 U/L
Bilirrubina total	0.56 mg/dL	0.56 mg/dL
Bilirrubina directa	0.28 mg/dL	0.31 mg/dL
LDH	580 U/L	215 U/L
PCR	5.2 mg/dL	1.7 mg/dL

Tabela 1 – Evolução analítica durante o primeiro internamento

Três semanas após a alta a doente voltou ao Serviço de Urgência com um quadro de dor abdominal epigástrica súbita e intensa, febre (TT 39.9°C) e calafrios, desorientação e agitação psicomotora. Apresentava ainda hipoxémia (pO₂ 68 mmHg), com uma saturação periférica de O₂ de 90% em ar ambiente, taquicardia (FC 120 bpm) e um aumento da pressão arterial (160/80 mmHg). Ao exame objetivo apresentava as escleróticas ligeiramente ictéricas e um abdómen doloroso à palpação do epigastro mas sem reação peritoneal. Não apresentava alterações ao nível da auscultação cardíaca ou pulmonar.

Analiticamente apresentava um padrão cito-colestático, com um grande aumento das aminotransferases (AST 823 U/L; ALT 467 U/L), da fosfatase alcalina (FA 843 U/L) e da gamaglutamiltransferase (GGT 1124 U/L). Além disso apresentava uma subida da bilirrubina total (4.6 mg/dL) e directa (3.17 mg/dL).

Foi realizada uma ecografia abdominal que demonstrou espessamento parietal da vesícula. Neste contexto optou-se por internar a doente por provável episódio de colangite. Após a discussão do caso foi feita substituição da prótese biliar e

descompressão. A doente manteve-se hemodinamicamente estável com mal estar abdominal, subfebril (37,6°C), sem vômitos, com trânsito intestinal mantido e sem queixas respiratórias ou urinárias. Iniciou antibioterapia com Piperacilina-Tazobactam, que manteve durante 7 dias. Procedeu-se à colheita de sangue para a realização de hemoculturas que se revelaram negativas. Durante o internamento verificou-se progressiva melhoria clínica e analítica, apesar da manutenção da colestase (ver Tabela 2).

A doente teve alta hospitalar nove dias depois com o diagnóstico clínico de colangite tendo sido reagendada a cirurgia para duas semanas após a alta.

	D1 Internamento	D9 Internamento
AST	823 U/L	153 U/L
ALT	467 U/L	188 U/L
FA	843 U/L	486 U/L
GGT	1124 U/L	703 U/L
Bilirrubina total	4.6 mg/dL	0.53 mg/dL
Bilirrubina directa	3.17 mg/dL	0.37 mg/dL
LDH	329 U/L	202 U/L
PCR	10 mg/dL	0.43 mg/dL

Tabela 2 – Evolução analítica durante o segundo internamento

Seis dias após a alta a doente voltou ao Serviço de Urgência com um quadro de dor abdominal intensa no hipocôndrio direito com um dia de evolução, anorexia e encontrava-se subfebril (TT de 37,8°C). Negava febre, náuseas, vômitos e icterícia. À observação encontrava-se hemodinamicamente estável, vigil e colaborante. Apresentava um abdómen mole e depressível com dor à palpação do hipocôndrio direito, sem defesa e um Murphy vesicular negativo. Não apresentava alterações ao nível da auscultação cardíaca ou pulmonar. Analiticamente destacava-se novamente um aumento dos parâmetros de citocolestase e de lesão hepato-celular (AST 613 U/L; ALT 499 U/L; FA 910 U/L; GGT 1404 U/L; LDH 628 U/L) e uma proteína c-reativa elevada (PCR 3,7 mg/dL).

Foi realizada uma ecografia abdominal que demonstrou prótese in situ com dilatação das vias biliares intra-hepáticas do lobo direito, aerobilia nos segmentos esquerdos do fígado e uma ectasia do ducto de Wirsung (estimada em 5mm). A vesícula biliar encontrava-se sem evidência de processo inflamatório agudo mas com imagens endoluminais compatíveis com lama biliar espessa/cristais de colesterol em suspensão.

Por suspeita de novo episódio de colangite iniciou antibioterapia empírica com meropenem após colheita de hemoculturas e uroculturas, dieta zero e foi transferida para o serviço de Cirurgia Geral, permanecendo no mesmo serviço até à realização da cirurgia.

	D1 Internamento	D6 Internamento (Dia anterior à Cirurgia)	D23 Internamento (Data da Alta Hospitalar)
AST	613 U/L	50 U/L	19 U/L
ALT	499 U/L	99 U/L	15 U/L
FA	910 U/L	560 U/L	124 U/L
GGT	1404 U/L	758 U/L	98 U/L
Bilirrubina total	2.5 mg/dL	0.49 mg/dL	0.34 mg/dL
Bilirrubina directa	1.2 mg/dL	0.32 mg/dL	0.20 mg/dL
LDH	628 U/L	180 U/L	257 U/L
PCR	3.7 mg/dL	0.39 mg/dL	0.8 mg/dL

Tabela 3 – Evolução analítica durante o terceiro internamento

Houve progressiva melhoria do estado clínico da doente e ao 7º dia de internamento foi realizada uma duodenopancreatectomia cefálica que decorreu sem intercorrências. Foi documentado um adenocarcinoma da ampola de Vater, bem diferenciado, com infiltração de todas as camadas do duodeno, pâncreas, parede da via biliar no seu segmento intra-pancreático e infiltração do tecido peri-pancreático. Como já confirmado histologicamente, a via biliar apresentava displasia epitelial de alto grau da mucosa. Apresentava neuroinvasão tumoral e metástases em 12 gânglios da peça, tendo sido estadiado como um pT4N1M0. Além disso, foi documentada a presença do parasita *Clonorchis sinensis* na peça operatória. Após a intervenção cirúrgica a doente teve uma evolução clínica favorável e foi administrado praziquantel na dose 25 mg/kg durante dois dias para erradicação do parasita. A doente teve alta 17 dias após a cirurgia sem intercorrências, tendo sido orientada para a consulta de oncologia, infecciologia, endocrinologia e cirurgia geral.

Discussão

A colangite é uma patologia potencialmente mortal caracterizada pela infecção das vias biliares, surgindo geralmente na presença de uma obstrução parcial ou total das vias biliares¹. São necessários dois fatores para o desenvolvimento de uma colangite: obstrução biliar e infecção bacteriana da bilis⁴. A coledocolitíase é a causa obstrutiva mais comum no mundo ocidental, responsável por cerca de 80% dos casos¹. No entanto existem várias outras causas de obstrução biliar que predispõem ao desenvolvimento de colangite, duas das quais presentes no caso clínico descrito, como uma obstrução das vias biliares (neste caso a presença do adenocarcinoma da ampola de Vater) e uma infecção parasitária das vias biliares (infecção por *Clonorchis Sinensis*)¹.

Causas de Colangite Aguda		
Cálculos Biliares	Coledocolitíase secundária (origem na vesícula biliar) Coledocolitíase primária (pigmentados) Complicações litiásicas (p.e., Síndrome de Mirizzi)	
Estenoses das vias biliares	Benignas Pós-operatória Pancreatite Colangite esclerosante primária Colangite auto-imune Anomalias congénitas	Malignas Neoplasia do Pâncreas Colangiocarcinoma <u>Ampuloma</u> /neoplasia duodenal Neoplasia da vesícula biliar Nódulos linfáticos metastáticos
Instrumentação biliar	CPRE com drenagem incompleta Hemobilia Obstrução da prótese biliar	
Infeção	Infeções parasitárias Ascaridíase <u>Clonorquíase</u> Fasciolíase	Outras Infecção viral (Colangiopatia associada ao VIH) Colangite piogénica recorrente (Colangiohepatite oriental) Infecção fúngica (<i>Candida spp</i>)

Tabela 4 - Causas de Colangite Aguda

Contudo é de realçar que, a não ser que haja manipulação das vias biliares, a colangite é rara nos casos de obstrução maligna das vias biliares. O facto da doente se encontrar infectada com o parasita *Clonorchis sinensis* poderá explicar o facto de ter existido desenvolvimento de colangite numa via biliar drenada com prótese biliar em apenas três semanas, evento pouco frequente.

Com base em cinco séries de casos publicadas podemos estimar a frequência das manifestações clínicas. O achado mais frequentemente encontrado foi a febre (66% - 100%) seguido pela icterícia (66% - 93%) e dor abdominal (59% - 92.2%)¹⁵⁻¹⁹. Entre 60 a 72% dos doentes apresentaram estas manifestações simultaneamente, que deste modo formam a denominada tríade de Charcot¹⁵⁻²⁰. Numa fase mais adiantada poderão aparecer sinais mais graves como a hipotensão e alteração do estado de consciência que juntamente com a tríade de Charcot originam a denominada pêntade de Reynolds, encontrada em apenas 4 a 8% dos doentes com colangite¹.

	N	Tríade de Charcot (%)	Febre (%)	Icterícia (%)	Dor abdominal (%)	Pêntade de Reynolds (%)
Boey¹⁵	99	69.7	93.9	78.8	87.9	5.1
Thompson¹⁶	66	60	100	66	59	
Gigot¹⁷	412	72				3.5
O'Connor¹⁸	65	60				7.7
Lai¹⁹	86	56	66	93	90	

Tabela 5 - Incidência das manifestações clínicas na Colangite Aguda

A doente apresentou um quadro clínico típico com febre, icterícia e dor abdominal compatível com colangite aguda no segundo internamento. Embora a doente não tenha apresentado um quadro clínico típico no primeiro e terceiro internamentos, é de realçar que uma percentagem significativa de doentes com colangite aguda não apresentam os sinais ou sintomas clássicos, sendo necessário um estudo mais aprofundado de forma a estabelecer o diagnóstico¹. Este facto torna-se especialmente importante nos idosos que, como no caso descrito, poderão ter uma apresentação clínica atípica. De forma a aumentar a sensibilidade com o intuito de

detectar casos com manifestações inespecíficas, atualmente, o diagnóstico é feito principalmente com base não apenas nas características clínicas, mas englobando também alterações laboratoriais e exames de imagem. Em 2007 foram apresentadas as Guidelines de Tóquio que foram revistas em 2013⁴. Estas orientações vieram trazer uma série de critérios uniformes de diagnóstico baseados em características clínicas, parâmetros laboratoriais e exames imagiológicos numa tentativa de estabelecer o diagnóstico (Tabela 6) e a gravidade da colangite aguda de forma a suplantar a baixa sensibilidade da tríade de Charcot (Tabela 7)^{20,21}.

Guidelines de Tóquio 2013: Critérios de diagnóstico para a Colangite Aguda
<p>A – Inflamação sistêmica</p> <p>A-1: Febre (>38°C) e/ou calafrios</p> <p>A-2: Parâmetros laboratoriais: Evidência de inflamação</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucócitos < 4.000 ou > 10.000 (/µl) • PCR > 1 mg/dL
<p>B – Colestase</p> <p>B-1: Icterícia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubina total > 2 mg/dL <p>B-2: Parâmetros laboratoriais</p> <ul style="list-style-type: none"> • FA, GGT, AST, ALT > 1.5x limite superior do normal
<p>C – Exames imagiológicos</p> <p>C-1: Dilatação biliar</p> <p>C-2: Evidência da etiologia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estenose, cálculo, stent, etc.
<p>Diagnóstico definitivo: 1 elemento de A, B e C</p> <p>Diagnóstico suspeito: 1 elemento em A mais 1 elemento de B/C</p>

Tabela 6 – Critérios de diagnóstico da Colangite Aguda com base nas Guidelines de Tóquio (2013)

	Tríade de Charcot (%)	TG 13 (%)
Sensibilidade	26.4	91.8
Especificidade	95.9	77.7

Tabela 7 – Comparação da sensibilidade e especificidade entre a Tríade de Charcot e as Guidelines de Tóquio de 2013 (TG 13)

Os parâmetros analíticos nesta patologia geralmente refletem colestase com hiperbilirrubinemia e evidência de uma resposta inflamatória com leucocitose verificada em cerca de 80% dos doentes, e elevação da proteína c-reativa^{20,22}. As transaminases (AST e ALT) poderão estar aumentadas num grau variável²². O grau de bilirrubinemia varia consoante a causa e a duração da obstrução, encontrando-se geralmente mais elevada nas obstruções malignas¹. Com base num estudo publicado que envolveu 111 doentes com neoplasia peri-ampular ou pancreática verificou-se que bilirrubina total média foi de 9.4 mg/dL²³. Contudo, apesar da existência de um adenocarcinoma da ampola de Vater no caso descrito, a bilirrubina total nunca ultrapassou o valor de 3,5 mg/dL.

O tratamento da colangite baseia-se em terapêutica médica de suporte, com fluídos intravenosos, correção de distúrbios hidro-eletrolíticos e antibioterapia empírica, geralmente com penicilinas e largo-espectro ou fluoroquinolonas, e no tratamento etiológico da obstrução biliar, sendo a descompressão biliar precoce o principal objectivo da terapêutica¹. Vários exames imagiológicos poderão ser considerados num para determinar a causa da obstrução. Estes exames incluem a ecografia abdominal, a TC abdominal, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), a ecografia endoscópica e a CPRE¹. Geralmente opta-se por realizar exames não invasivos, como a ecografia abdominal, como primeira linha¹. A ecografia abdominal é um exame de baixo custo, indolor, de rápida execução e sem efeitos secundários. Estes exames suportam o diagnóstico por demonstrarem achados indiretos, como a dilatação da via biliar²⁰. No entanto, num caso de colangite aguda o exame mais importante a realizar é a CPRE que além de ser o exame diagnóstico que oferece uma maior sensibilidade diagnóstica, é também um exame de terapêutica, oferecendo a possibilidade de realizar descompressão biliar precoce¹. Neste caso clínico a primeira ecografia abdominal realizada demonstrou uma dilatação das vias biliares. Dado que este exame não revelou a possível etiologia, procedeu-se à

realização de uma TC abdominal, que evidenciou a presença de afilamento justapapilar com conteúdo hiperdenso endoluminal e, além disso, identificou uma adenopatia do hilo hepático. Também poderíamos ter realizado uma RM/CPRM embora seja um exame menos disponível do que a TAC e assim reservado para os casos em que apenas pretendemos um exame diagnóstico e não terapêutico, que não era o caso. A TAC sugeriu a hipótese de uma neoplasia da ampola de Vater. Deste modo realizou-se uma CPRE que permitiu realizar biópsias da ampola de Vater com o intuito de confirmar o diagnóstico e uma TC tórax de forma a completar o estadiamento e, assim, disponibilizar mais informação de forma a perceber quais eram as possíveis opções terapêuticas. Após ter sido confirmado o diagnóstico e dado que a doente não apresentava evidência de metástases à distância (M0) decidiu-se optar por realizar uma duodenopancreatectomia cefálica. No decorrer da cirurgia constatou-se que a via biliar encontrava-se espessada, que se pensou estar associada às várias manipulações das vias biliares realizadas nesta doente. No entanto, diagnosticou-se macroscopicamente um segundo fator predisponente de colangite, a infecção pelo *Clonorchis sinensis*. A infecção por este parasita é um fator causal estabelecido para o desenvolvimento de colangite. O *Clonorchis sinensis* coloniza o ser humano após a ingestão de peixe cru ou mal cozinhado contaminado com o parasita. Após a ingestão o parasita eclode da sua metacercária no duodeno, originando parasitas juvenis que migram através da ampola de Vater até às vias biliares intra-hepáticas^{5,11}. Como consequência da sua colonização das vias biliares, provocam inflamação local contribuindo para o desenvolvimento de complicações decorrentes da sua presença nas vias biliares. O parasita é endêmico no sudeste asiático, principalmente na China, na Coreia do Sul e no norte do Vietname⁶⁻⁸. Atualmente estima-se que cerca de 15 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *Clonorchis sinensis* a nível mundial⁶⁻⁸. A China, com uma estimativa de 13 milhões de pessoas infectadas, é o país mais afectado⁷. No entanto, trata-se de uma infecção extremamente rara nos países desenvolvidos. Os casos reportados da infecção por *Clonorchis sinensis* em países não endêmicos têm, em regra, origem em imigrantes de países endêmicos ou em indivíduos com história de viagens recentes para áreas endêmicas⁷. Assim, a infecção por *Clonorchis sinensis* deve ser suspeitada em qualquer indivíduo que tenha residido ou viajado para uma região endêmica, que tenha consumido peixe cru de água doce e que desenvolva sinais e sintomas clínicos compatíveis com uma doença hepática ou biliar¹¹. Contudo, esta doente não

apresentava nem história de viagens para o sudeste asiático nem história passada de consumo de peixe cru. Assim, dado que não foram encontrados artigos publicados na literatura médica sobre doentes infectados com *Clonorchis sinensis* sem história de emigração de países endémicos ou sem história de viagens para os mesmos, fica por esclarecer a origem desta infeção parasitária, tornando-se assim num caso extremamente atípico. Assim, questionamos a precisão diagnóstica neste caso dado que foi feito com base nas características macroscópicas do parasita. No diagnóstico diferencial desta infeção parasitária enquadra-se outra infeção parasitária hepática, a Fasciolíase, zoonose causada por duas espécies do género *Fasciola*: a *Fasciola hepatica* e *Fasciola gigantica*²⁴. Este tremátode estende-se um pouco por todo o mundo, inclusive em Portugal²⁴. Também neste caso o ser humano trata-se de um hospedeiro acidental²⁴. Origina sintomas e complicações semelhantes aos causados pelo *Clonorchis sinensis*^{24,25}. A presença de ovos parasitários nas fezes é o gold standard²⁴. No entanto, dado que a pesquisa de ovos, quistos e parasitas não foi feita nesta doente, não foi possível identificar com segurança qual o parasita envolvido.

A sintomatologia da infeção por *Clonorchis sinensis* é variável dependendo do número de parasitas presentes no indivíduo^{11,26}. Indivíduos com um baixo número de parasitas poderão permanecer assintomáticos ou apresentar sintomas ligeiros e inespecíficos (como mal estar geral, diarreia e desconforto abdominal) enquanto que indivíduos com um grande número de parasitas geralmente apresentam sintomas mais pronunciados embora inespecíficos como astenia, náuseas, cefaleias, tonturas, vertigens, diarreia e desconforto/dor abdominal especialmente no hipocôndrio direito⁹. Neste caso em particular, é difícil atribuir uma causa em concreto aos sintomas inespecíficos que a doente apresentou (como a astenia, as náuseas e a dor abdominal no hipocôndrio direito) dado que, simultaneamente à infeção por *Clonorchis sinensis*, a doente apresentava um adenocarcinoma da ampola de Vater que tipicamente também causa estes sintomas.

As complicações mais frequentes desta infeção parasitária incluem a colelitíase, a colangite, a colecistite e o colangiocarcinoma, secundário à lesão mecânica e inflamação crónica induzida no epitélio biliar pelo parasita^{5,12}. Várias revisões sistemáticas e meta-análises mostraram uma probabilidade entre 4.5 a 6.1 vezes superior de desenvolvimento de um colangiocarcinoma em doentes infectados com *Clonorchis sinensis* relativamente à população normal^{6,7}. A colangite como complicação da infeção por *Clonorchis sinensis* tem geralmente como causa a

colestase induzida pela obstrução mecânica pelos parasitas, criando um ambiente propício ao desenvolvimento de uma infecção bacteriana das vias biliares, especialmente por *Escherichia coli*¹². Actualmente a terapêutica recomendado para a infecção por *Clonorchis sinensis* é o fármaco praziquantel, geralmente na dose de 25mg/kg durante 1 ou 2 dias consecutivos, com taxas de cura superiores a 90%⁹.

Além deste factor predisponente para colangite, a doente apresentava um adenocarcinoma da ampola de Vater. Este é um tumor raro com uma incidência inferior a 1 caso por 100.000 indivíduos²⁷. Estima-se que corresponda a 0,5% das neoplasias do sistema gastro-intestinal¹⁴. A maioria destes tumores são adenocarcinomas e geralmente são tumores esporádicos^{27,28}. A maioria são ressecáveis na altura do diagnóstico¹⁴. Contudo, a esperança de vida a 5 anos é de aproximadamente 40%²⁹. É mais comum no sexo masculino e na raça caucasiana e tem um pico de incidência entre a quinta e a sétima décadas de vida¹⁴. Neste caso, a doente (sexo feminino e 77 anos) apresenta como único factor de risco a raça caucasiana e a idade. Do ponto de vista clínico para além dos sintomas constitucionais e icterícia apresentados pela nossa doente, também podem existir manifestações de hemorragia digestiva alta bem como uma icterícia flutuante em relação com episódios de hemorragia da papila e obstrução intermitente da mesma.

Estudos recentes demonstraram que o adenocarcinoma da ampola de Vater divide-se em dois subtipos histológicos consoante a origem epitelial: intestinal ou pancreatobiliar^{27,28}. Dado que não houve confirmação de qual o subtipo histológico do tumor presente na doente, colocamos a hipótese de haver um papel da infecção de *Clonorchis sinensis* no desenvolvimento de um adenocarcinoma da ampola de Vater do subtipo pancreatobiliar dado que a infecção por este parasita é um factor de risco para o desenvolvimento de colangiocarcinoma. No entanto, na pesquisa realizada não foram encontrados artigos publicados na literatura médica que demonstrem a relação entre o *Clonorchis sinensis* e o risco de desenvolvimento de uma neoplasia da ampola de Vater. Assim, fica por esclarecer até que ponto existe uma relação causa-efeito entre a infecção por *Clonorchis sinensis* e o desenvolvimento do adenocarcinoma da ampola de Vater.

Conclusões

A colangite resulta da combinação de obstrução e infeção das vias biliares. As manifestações clínicas podem variar desde ligeiras a potencialmente fatais. A coledocolitíase é causa mais comum. No entanto, no caso acima descrito encontramos a co-existência de duas causas importantes, embora muito pouco frequentes, de colangite. O adenocarcinoma da ampola de Vater causa colestase como consequência de uma obstrução gradual da porção terminal das vias biliares. A infeção por *Clonorchis sinensis* causa obstrução mecânica das vias biliares, criando um ambiente propício ao desenvolvimento de uma infeção bacteriana. A origem desta infeção neste caso em particular é desconhecida. Assim a co-existência destas duas patologias, que constituem dois factores causais de colangite determinaram, muito provavelmente, um risco muito elevado de desenvolvimento de colangites de repetição nesta doente.

Limitações

Houve uma grande limitação na pesquisa de artigos científicos relacionados com a infeção por *Clonorchis sinensis* devido ao facto de a maioria dos artigos publicados se encontrarem em língua chinesa, coreana ou russa.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Professora Doutora Marília Cravo por toda a ajuda e disponibilidade demonstrada durante toda a realização deste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Kochar, R. & Banerjee, S. Infections of the Biliary Tract. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* **23**, 199–218 (2013).
2. Stunell, H., Buckley, O., Geoghegan, T. & Torreggiani, W. C. Recurrent pyogenic cholangitis due to chronic infestation with *Clonorchis sinensis* (2006: 8b). *Eur. Radiol.* **16**, 2612–2614 (2006).
3. Yokoe, M. *et al.* New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo guidelines. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* **19**, 578–585 (2012).
4. Kimura, Y. *et al.* Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* **14**, 15–26 (2007).
5. Qian, M.-B. Clonorchiasis control: starting from awareness. *Infect. Dis. poverty* **3**, 33 (2014).
6. F?rst, T., Keiser, J. & Utzinger, J. Global burden of human food-borne trematodiasis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **12**, 210–221 (2012).
7. Qian, M.-B., Chen, Y.-D., Liang, S., Yang, G.-J. & Zhou, X.-N. The global epidemiology of clonorchiasis and its relation with cholangiocarcinoma. *Infect. Dis. poverty* **1**, 4 (2012).
8. Qian, M.-B., Chen, Y.-D. & Yan, F. Time to tackle clonorchiasis in China. *Infect. Dis. Poverty* **2**, 4 (2013).
9. Qian, M.-B., Utzinger, J., Keiser, J. & Zhou, X.-N. Clonorchiasis. *Lancet* **387**, 800–810 (2016).
10. Hong, S. T. & Fang, Y. *Clonorchis sinensis* and clonorchiasis, an update. *Parasitol. Int.* **61**, 17–24 (2012).
11. Lun, Z. R. *et al.* Clonorchiasis: A key foodborne zoonosis in China. *Lancet Infectious Diseases* **5**, 31–41 (2005).
12. Oh, J. T. *et al.* Acute cholecystitis associated with *clonorchis sinensis* infection. *Hpb* **13**, 64 (2011).
13. Shin, H. R. *et al.* Epidemiology of cholangiocarcinoma: An update focusing on risk factors. *Cancer Science* **101**, 579–585 (2010).

14. Albores-Saavedra, J., Schwartz, A. M., Batich, K. & Henson, D. E. Cancers of the ampulla of vater: Demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER Program. *J. Surg. Oncol.* **100**, 598–605 (2009).
15. Boey, J. H. & Way, L. W. Acute cholangitis. *Ann. Surg.* **191**, 264–70 (1980).
16. Thompson, J., Bennion, R. S. & Pitt, H. A. An analysis of infectious failures in acute cholangitis. *HPB Surg.* **8**, 139–44; discussion 145 (1994).
17. Gigot, J. F. *et al.* Acute cholangitis. Multivariate analysis of risk factors. *Ann. Surg.* **209**, 435–438 (1989).
18. O'Connor, M. J., Schwartz, M. L., McQuarrie, D. G. & Sumer, H. W. Acute bacterial cholangitis: an analysis of clinical manifestation. *Arch. Surg.* **117**, 437–41 (1982).
19. Lai, E. C. *et al.* Emergency surgery for severe acute cholangitis. The high-risk patients. *Ann. Surg.* **211**, 55–9 (1990).
20. Kiriya, S. *et al.* TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.* **20**, 24–34 (2013).
21. Sekimoto, M. *et al.* Need for criteria for the diagnosis and severity assessment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* **14**, 11–14 (2007).
22. Mosler, P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **13**, 166–172 (2011).
23. Mansfield, S. D. *et al.* Increase in serum bilirubin levels in obstructive jaundice secondary to pancreatic and periampullary malignancy--implications for timing of resectional surgery and use of biliary drainage. *HPB (Oxford)*. **8**, 442–5 (2006).
24. Ashrafi, K., Bargues, M. D., O'Neill, S. & Mas-Coma, S. Fascioliasis: A worldwide parasitic disease of importance in travel medicine. *Travel Medicine and Infectious Disease* **12**, 636–649 (2014).
25. Arjona, R., Riancho, J. A., Aguado, J. M., Salesa, R. & González-Macías, J. Fascioliasis in developed countries: a review of classic and aberrant forms of the disease. *Medicine (Baltimore)*. **74**, 13–22 (1995).
26. Kim, J. H. *et al.* Correlation between discharged worms and fecal egg counts in human clonorchiasis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **5**, (2011).
27. Panzeri, F. *et al.* Management of ampullary neoplasms: A tailored approach between endoscopy and surgery. *World J. Gastroenterol.* **21**, 7970–87 (2015).

28. Ahn, D. H. & Bekaii-Saab, T. Ampullary cancer: an overview. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 112–5 (2014). doi:10.14694/EdBook_AM.2014.34.112
29. Yeo, C. J. *et al.* Periapillary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors. *Ann. Surg.* **227**, 821–831 (1998).